厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

視神経脊髄炎スペクトラム障害合併妊娠における抗アクアポリン４抗体と転帰に関する検討

研究分担者　清水　優子　　東京女子医科大学脳神経内科学　特命担当教授
共同研究者　池口　亮太郎[1]、小原　三千代[1]、神田　菜月[1]、小嶋　暖加[1]、宗　勇人[1]、荒木　学[2]、高橋利幸[3]、北川一夫[1]
[1]東京女子医科大学脳神経内科学、[2]河北総合病院神経内科、
[2]東北大学医学部神経内科学

研究要旨視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD）合併妊娠は、妊娠中母体内ではTh１からTh2にシフトし液性免疫が活性化するため、妊娠中に特異的自己抗体である抗アクアポリン（aquaporin：AQP）4抗体産生が亢進、NMO-lgGは補体の活性化とともに胎盤の炎症をきたし、流産を引き起こし高度の炎症が起きた場合には胎児死亡をひきおこす病態が推測されている。したがって、妊娠前の疾患活動性の安定化が妊娠・出産に重要である。今回我々は、NMOSD合併妊娠の再発に関与する免疫学的機序解明のため、NMOSD合併妊娠4例の抗AQP4抗体価および末梢血CD8+Th1/Th2を検討した。その結果、出産後早期の再発リスクの免疫学的機序の一つとして、抗AQP4抗体価の上昇とCD8+Th1/Th2の亢進が関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

NMOSD 合併妊娠の免疫学的機序/再発予防の解明のため、妊娠経過にともなう抗 AQP4 抗体価と、疾患活動性を反映する末梢血リンパ球 CD8+Th1/Th2 関連性ケモカイン,血清抗 AQP4 抗体の変動を比較検討した。

B. 研究方法

当科通院加療中のNMOSD合併妊娠例4例について妊娠前、妊娠中、出産後、妊娠・出産に伴う再発時に血清抗AQP4抗体（cell based assay 第4法）及び妊娠前、妊娠中、出産後または流産後、再発時の患者末梢血からリンパ球を抽出、フローサイトメーターを用い、CD8+T細胞のTh1関連性ケモカインとしてCXCR3、Th2関連性ケモカインとしてCCR4を測定し、CD8+Th1（Tc1）/Th2（Tc2）はCD8+CXCR3+/CD8+CCR4として比較検討した。

（倫理面への配慮）
研究の実施に際し、東京女子医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

NMOSD合併妊娠4症例の臨床経過を表１に示した。抗AQP4抗体価は、再発をきたした症例１は妊娠中抗体価上昇し、再発時もっとも高値を示した。症例２は顕著な高力価を維持していた。再発がない症例では抗体価は低値を維持していた（図１）。CD8+Th1/Th2関連性ケモカインは、症例１では、妊娠中高値で、再発時は最も高値となった。一方、症例２はで顕著な変動はなかった。再発のなかった症例3，4では、顕著な変動はなかった（図２）。

D. 考察

挙児希望 NMOSD 患者において、妊娠前・妊娠中の抗 AQP4 抗体高値とその変動（上昇）は合併妊娠に伴う再発リスクになる可能性が示唆された。CD8+Th1/Th2 関連性ケモカイン比の変動も関連があるかもしれない。今回の研究 Limitation は、症例数が少ないこと、妊娠・出産期間中のサンプル採取タイミング　難しいことであった。抗 AQP4 抗体価と NMOSD 合併妊産の再発リスクの関連性には症例の蓄積が必要である。

E. 結論

NMOSD 合併妊娠の４例において、血清抗 AQP4 抗体価と末梢血リンパ球CD8+Th1/Th2 関連性ケモカインについて検討した。うち 2 例、出産または流産にともなう再発をきたし、妊娠中、抗 AQP4 抗体価の上昇/高値持続、1 例は妊娠中 CD8+Th1/Th2 比が上昇し、妊娠前 1 年間の期間に再発があった。今後、NMOSD 合併妊娠の再発予防のためには抗 AQP4 抗体価の変動が指標

となる可能性がある。一方 CD8+Th1/Th2 比については、妊娠前に再発した症例で高値をきたしたことから、今後の症例の蓄積が必要である。

表1:NMOSD合併妊娠4症例の臨床経過

	症例1	症例2	症例3	症例4
発症年齢 妊娠時年齢	20歳 34歳	38歳 43歳	34歳 39歳	22歳 32歳
合併症	なし	抗リン脂質抗体症候群	なし	なし
妊娠前	PSL 5mg AZT 50mg	PSL 7.5mg タクロリムス3mg アスピリン 100mg	PSL 17.5mg タクロリムス3mg	PSL 5mg トシリズマブ
妊娠時治療	継続	継続	継続	トシリズマブ中止
不妊治療 妊娠1年前の再発	なし あり	あり なし	あり なし	なし なし
妊娠時 EDSS	3.0	2.0	1.0	1.0
妊娠・出産の転機	早産 出生時低体重	妊娠2か月 流産	早産 出生時低体重	満期 正常分娩
妊娠・出産に伴う再発	出産後 早期再発あり	流産後2か月 再発あり	再発なし	再発なし

AZT:アザチオプリン、PSL:プレドニゾロン

図1:NMOSD合併妊娠 抗AQP4抗体価の変化

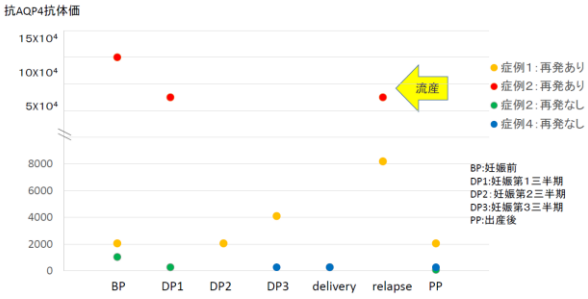
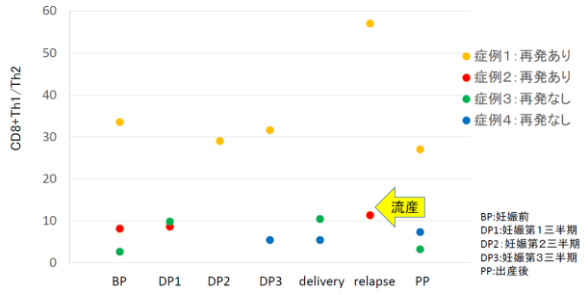


図2:NMOSD合併妊娠
CD8+Th1/Th2関連性ケモカインの変化



F. 研究発表

1. 論文発表

1) 清水優子（分担執筆）免疫性神経疾患の治療薬.「妊娠と授乳　改定第3版」（編集　伊藤真也、村島温子）南山堂 2020

2) 清水優子、藤原一男.　VI.エイジング　８多発性硬化症、視神経脊髄炎.Clinical Neuroscience　39（1）:99-102.2021

3) 清水優子ら.視神経脊髄炎スペクトラム障害合併妊娠における抗アクアポリン４抗体とTh1/2関連性ケモカインの検討.　東京女子医科大学総合研究所紀要40,58-59.2021

2. 学会発表

1) 清水優子.NMOSD（視神経脊髄炎スペクトラム障害）診断・治療　～ 新たな展望 ～.第25回日本難病看護学会　第8回日本難病医療ネットワーク学会2020年11月東京

2) 多発性硬化症-合併症の治療(診療ガイドライン 2017 から）第 38 回日本神経治療学会学術集会.2020 年 10 月東京

3) 清水優子.高齢者・小児・妊娠患者におけるフマル酸ジメチルの安全性・使用成績調査中間報告.　第 32 回日本神経免疫学会学術集会.2020 年 10 月 WEB

4) 清水優子.フマル酸ジメチルの安全性及び有効性の検討―国内使用成績調査中間解析結果より.　第 61 回日本神経学会学術大会。2020 年 9 月岡山

5) 清水優子.多発性硬化症患者の妊娠と Family planning-最近の知見-第 61 回日本神経学会学術大会。2020 年 9 月岡山

6) 清水優子.神経疾患合併妊娠症　免疫性神経疾患における現状と課題.第13回性差医学・医療学会学術集会2020年1月久留米

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし